

6. Szilagyi L., Bumbu Gh., Maghiar T., Botea M; Anaesthesia in Endoscopic Urologic Surgery: Ten Years of Experience with 7248 Patients, Oradea – Ingolstadt First Medical Congress; april 2007.

SINDROMUL EMBOLIEI LIPIDICE. REVISTA LITERATURII.

Lucia Brunchi, Serghei Șandru, Alexandru Clim, Ruslan Baltaga, Oleg Arnaut

Catedra Fiziologia omului și Biofizică

Catedra Anesteziologie și Reanimatologie № 1 „Valeriu Ghereg”

Summary

Fat Embolism Syndrom. Review.

Fat embolism syndrome (SEL) and fat embolism (FE) are controversial diseases. Despite the progress in medicine, mortality for these patients remains high. In this regard, the problem needs to be investigated. In the article we reviewed the main aspects of the manifestation, treatment, prevention, diagnosis and incidence of SEL.

Rezumat

Sindromul emboliei lipidice (SEL) și embolia lipidică (EL) sunt afecțiuni controversate. În pofida progresului medical letalitatea pentru aceasta categoria de pacienți rămâne înaltă. În legătura cu aceasta SEL necesită studierea. În articolul am revizuit aspectele principale ale manifestării, tratamentului, profilaxiei, diagnosticul și incidența SEL.

Actualitate

Sindromul emboliei lipidice (SEL) reprezintă o cauză importantă a morbidității și letalității atât pacienților traumatizați cât și a pacienților supuși intervențiilor chirurgicale ortopedice [1, 2, 3, 51]. EL (embolia lipidică) și SEL sunt teme discutate din momentul când posibilitatea embolizării a fost demonstrată de Magendie în 1827, care a constatat că introducerea intarvenoasă a uleiului provoacă obstrucție mecanică a vaselor mici cu picături de lipide [52]. Majoritatea autorilor consideră ca EL poate fi definită ca prezența picăturilor de lipide în patul microcirculator sau în țesutul pulmonar, SEL fiind un sindrom clinic caracterizat prin EL cu manifestări clinice [1, 2, 3]. SEL și EL la momentul actual rămân subiecte controversate ce țin de incidență, factorii de risc, noțiune, etiologie, mecanismele biochimice și fiziopatologice, diagnostic, profilaxie și tratament [45, 51]. Letalitatea în caz de SEL în condiții de TI modernă variază în diferite surse 7-10% [5, 18], comparativ cu 10-20%, care au fost raportate din diferite instituții în 1974 [19]. Pacienți virstnici în patologia concomitentă au prognostic nefavorabil [45]. În legatură cu aceasta este necesară revizuirea și sistematizarea datelor din literatura de specialitate pentru a optimiza managementului pacienților cu EL și SEL și de a cheltui rațional resursele acordate.

Incidența

Practic toți pacieții cu fractura pelvisului și a oaselor membrelor inferioare prezintă fenomenul de EL, date demonstrate la autopsie în 52-96% cazuri [20, 55, 56, 57]. Necătînd la apariția frecvenței picăturilor de lipide în circulație, incidența SEL este mult mai mică în studiile retrospective, fiind aproximativ 1%, iar în studii prospective variază – 11-29% [45]. În 1974 Allardyce a raportat o incidență a SEL de 11% [13], Gurd - 19% la pacienți internați în spitalul Belfast. Riska a raportat o incidență de 22% în grupa de 384 pacienți politraumatizați cu fracturi a oaselor membrelor inferioare în perioada 1967-1974 de ani tratați conservativ. În studiul ecografic lui Pell (1993) au fost diagnosticate 12,5% cu SEL [16]. După introducerea în practica clinică a fixării interne ca metodă de elecție, incidența în 1982 s-a micșorat pînă la 10,4% într-un grup de 211 de pacienți [15]. Conform datelor recente de Bulger și Fabian din 2006, care au

efectuat 2 studii (prospectiv cu durata de 12 luni și retrospectiv cu durata de 10 ani), incidența de SEL constituie 11% în populația pacienților din centrele de traume a fracturilor femurului, tibiei și bazinului. Autorii consideră că această incidență este micșorată din cauza traumatismelor combinate cu traumatisme ale cutiei toracice, care maschează tabloul clinic a SEL [1]. Incidența SEL depinde de vîrstă, timpul stabilizării, tipurile de tratament al fracturilor, localizarea traumei. Incidența SEL la copii este de 100 de ori mai mica decît la adulți, din cauza că maduva osoasă la copii conține mai mult țesut hematopoetic decît lipide. Incidența este marită la bărbații tineri, care cel mai des sunt implicați în accidente rutiere [20]. Talucci a făcut un studiu unde a demonstrat incidența de 11% contra 0% în dependență de timpul fixării. Aceste date sunt confirmate prin studiu prospectiv Bone [17], fixarea precoce la momentul actual se consideră o metodă de profilaxie a EL și SEL. Pacienții cu fracturi proximale și medii au șansă mai mare pentru a dezvolta SEL. EL și SEL apare mai des la pacienții cu fracturi închise, decît deschise. Fracturile multiple cresc incidența a SEL (fractura femurului bilaterală are o incidență de 33% de a dezvolta SEL, cea unilaterală fiind de 13,2 %) [20, 48].

Fiziopatologie. În 1880 Scriba a presupus mecanisme mecanice și chimice a EL. La momentul actual sunt datele controversate ce se referă la sursa de globule lipidice și modul lor de acțiune. Mecanismele exacte de apariție și manifestări clinice deasemenea nu sunt elucidate. Se presupune ca efectele EL sunt mecanice, proinflamatorii și protrombotice [51], care coincid cu 3 teorii descrise [21]. În timpul traumatismului celulele adipoase sunt rupte. Lipidele, datorită gradientului presional între canalul medular și vase pătrund în circulație prin venele rupte mici – fenomen care stă la baza *teoriei mecanice* propuse de Gauss în 1924. Creșterea presiunii în cavitatea medulară apare la fixarea fracturilor, reducerea lor, sau la mișcarea femurului în timpul tracțiunii [53]. Wenda a examinat emboliile din sînge venos în timpul osteosintezei. Aceste embolii au fost constituite din celulele măduvei osoase, care au acțiune procoagulantă și protrombotică, și lipidele înconjurate de materialul trombotic, constituit din trombocite, fibrină și elemente figurate ale sîngelui. *Teoria de coagulare* postulează că tromboplastina tisulară eliminată cu elementele măduvei osoase în timpul fracturilor osoase activează complementul și calea extrinsecă cu producerii coagulării intravasculare cu activarea fibrinei. Aceste produse împreună cu leucocite trombocite și picături de lipide cresc permeabilitatea vaselor pulmonare prin acțiunea lor directă asupra endoteliului și eliberarea numeroaselor substanțelor vasoactive [24, 25]. Conglomeratele din maduva osoasă sunt transportate în circulația pulmonară și provoacă obstrucția mecanică și/sau vasoconstricția patului vascular pulmonar, provoacă apariția dereglărilor V/Q și congestie pulmonară [55]. Unii autori au presupus ca presiunea marită în a. pulmonară este rezultată mai mult din vasoconstricție decît din obstrucția mecanică [60]. Efectele globulelor sunt realizate în 2 faze: (1) efectul imediat a capilarelor pulmonare și (2) efectul toxic și biochimic asociat cu vasculite, pneumonite și răspunsul inflamator local [56]. Picăturile cu marimea mică trec prin patul vascular pulmonar și provoacă embolizarea vaselor cerebrale, pielii, rinichilor sau retinei. Totuși această teorie nu poate explica apariția SEL în 24-72 de ore după impactul traumatic [54, 22, 33]. *Teoria biochimică* a fost elaborată de Lehmann și Moore în 1927 și presupune că sunt unele mecanisme biochimice implicate în apariția SEL, cea mai importantă fiind transformarea picăturilor de lipide în acizi grași liberi. Lipidele neutre situate în maduva osoasă nu cauzează apariția LPA (leziunii pulmonare acute), hidrolizarea lor în timp de cîteva ore în acizii grași liberi, provoacă apariția LPA la modele animale. Acizii grași liberi sunt toxici pentru pneumocite, epiteliul capilar, aceștia cauzează hemoragii interstițiale, edem și pneumonită chimică, efect inotrop negativ, în combinație cu șocul – hipovolemie și sepsis, micșorează fluxul sangvin hepatic [45]. Apariția întîrziată a semnelor clinice coincid cu aglutinarea și degradarea emboliei lipidice și poate fi explicată prin momentul că apariția metaboliților toxici necesită timp. În același timp nivelul acizilor grași circulanți crește moderat comparativ cu controlul și datele despre mecanisme sus numite care rămîn necunoscute. Teoria contemporană de apariție a SEL presupune interacțiunea între mecanismele mecanice, toxice și inflamatorii. În acest proces probabil sunt incluși citokinele, metaboliții acidului arahidonic,

sistemul fibrinolic și coagulant, mediatorii hormonal și factorii complementului echivalente cu SIRS. Microscopic arteriolele pulmonare sunt obturate cu globule lipidice, fibrină și trombocitele. Cantitatea maximă a capilarelor implicate apare la 24 de ore, din această cauză congestia vasculară cu hemoragiile interstițiale apar după 24 de ore [57, 58]. Rezultatul – acumularea progresivă a lichidului interstițial și colabarea alveolară cu consolidarea segmentelor. În afară de asta hipoxia provoacă reflexul secundar de vasoconstricție în partea lezată a plămânului [59]. Edemul localizat cu hipoxie și hipoperfuzie provoacă lezarea celulară cu eliberarea lipazei din pneumocite [61]. Anume lipaza tisulară scindează lipidele în glicerol și concentrații toxice de acizi grași liberi [57, 62, 63]. Rolul leucocitelor polimorfonucleare în SEL nu a fost investigată complet, dar se presupune participarea lor activă, fiind confirmată prin examinarea histologică a parenchimului pulmonar, unde a fost demonstrată acumularea neutrofililor în capilarele pulmonare în dependență de timpul de la influența factorului declanșator [64, 65, 66]. Citochinele inflamatorii TNF, IL-1,6,8, activează funcțiile fagocitare a neutrofilelor cu eliberarea proteazelor, radicalilor de oxigen liber [67]. Enzimele proteolitice și radicale de oxigen provoacă lezarea endoteliului, care în continuare activează neutrofilele. În afară de aceasta mediatorii proinflamatori reduc apoptoza neutrofilelor și provoacă acumularea lor la nivelul țesuturilor lezate [68]. Astfel apariția SEL depinde de răspunsul imun a individului la acțiunea acizilor grași liberi [62].

Clinica. Este caracteristică perioada latentă după traumatism (12-72 de ore) înainte de apariția manifestărilor clinice. Poate apărea precoce înainte de 12 ore sau în timp de 2 săptămâni [26, 48].

Este caracteristică evoluția bifazică. Semnele inițiale sunt cauzate probabil de ocluzia mecanică a capilarelor pulmonare cu globule de lipide (picături de lipide), care sunt prea mare pentru a trece prin capilare pulmonare. În comparație cu alte embolii ocluzia vasculară deseori este temporară și incompletă, din cauză că globulele nu pot închide complet lumenul din cauza deformării și fluidității lor [49, 50]. Semnele care apar la distanță sunt consecințele hidrolizei lipidelor până la acizii grași liberi, care sunt mult mai periculoase și răspândite la toate organele prin sistemul circulator [47]. Forma fulminantă reprezintă cordul acut pulmonar (insuficiență respiratorie, hipoxemie, hipotensiune și crește presiunea venoasă centrală), insuficiența respiratorie și fenomenele de embolizm, decesul survine în câteva ore. Pacienții prezintă triada clasică: (1) manifestări pulmonare - 95%, (2) manifestări cerebrale - 60%, (3) peteșii - 33%. Manifestările pulmonare nu sunt specifice și sunt reprezentate de tahipnoe, dispnoe, hipoxemie, cianoză. Severitatea manifestărilor pulmonare variază, dar în unele situații progresarea lor provoacă insuficiența respiratorie acută, în 10-50% necesită ventilație artificială pulmonară [5, 27, 28, 45]. Hipoxemie arterială poate apărea mai devreme decât alte manifestări și apare din cauza dereglărilor relației V/Q și șuntarea intrapulmonară. Creșterea gradientului alveolaro-arterial poate dura zile sau chiar săptămâni [52]. Manifestările cerebrale la fel nu sunt specifice și variază de la obnubilare, durere de cap până la somnolență, coma, convulsii. Ele apar datorită embolismului cerebral, care este prezent în stadiile precoce și des apar după apariția manifestărilor pulmonare. Au fost descrise și manifestările de focar – hemiplegie, afazie, apraxie, anisocorie. Majoritatea semnelor neurologice sunt transitorii și reversibile [29]. Peteșiile sunt explicate prin embolizarea a capilarelor dermale mici, creșterea fragilității lor cu extravazarea eritrocitelor. Peteșii apar pe cutia toracică, conjunctivă, mucoasa cavității bucale, în regiunea superioară a corpului, în special a gâtului și axilor [30, 45]. Nu este legată cu disfuncția plachetară și reprezintă un simptom patognomic care apare în primele 36 de ore și dispăre complet în timp de 7 zile. Distribuția este explicată prin picăturile de lipide care fluctuează în arcul aortic ca uleiul în apă cu embolizarea regiunilor irigate de a. subclavie și a. carotidă. În afară de triada clasică uneori sunt prezente semne oculare și anume la examinarea fundul ochiului poate fi vizualizată retinopatia Purtscher, caracterizată prin edem sau hemoragie maculară. Din partea sistemului cardiovascular în perioada precoce și practic constant apare tahicardic. Febra reprezintă un semn clinic care apare în faza precoce și poate fi mai mare de 39°C. Mulți pacienți nu sunt diagnosticați din cauza

evolutivei sublinice sau leziuni/patologii paralele [20, 45]. Durata SEL este greu de prevăzut. Poate persista deficitul neurologic și dereglări de difuziune a gazelor, dar majoritatea pacienților sunt restabiliți complet [5, 43, 44, 45, 60, 61].

Diagnoza. Multe investigații au fost examinate pentru a găsi standartul de aur pentru diagnosticul SEL, dar fără succes. Actualmente SEL reprezintă un diagnostic clinic și este bazat pe excluderea altor unități nosologice, fără existența la momentul actual a unui test laborator suficient senzitiv pentru a fi utilizat în practica clinică [1, 12, 45, 46]. De obicei, analizele de laborator susțin diagnosticul clinic sau monitorizează terapia și include: (1) hematologia și biochimia – anemia inexplicabilă ca consecință a hemoragiei intraalveolare, trombocitopenie (<150,000), tendința spre hipercoagulare, concentrație a lipidelor, hipocalcemie (din cauza fixării calciului cu acizii grași liberi), creșterea concentrației lipazelor serice nu ajută la diagnostic, din cauza că nu corelează cu gravitatea SEL [29]; (2) urina și sputa – prezintă picături de lipide, dar la momentul actual nu este considerată necesară pentru diagnosticul SEL; (3) gazele arteriale - vizualizează micșorarea pO₂ și pCO₂ cu alcaloza respiratorie. Creșterea inexplicabilă a șuntului pulmonar în special în primele 24-48 de ore este un criteriu definitiv pentru diagnoza [20]; (4) rentghenografia toracică – inițial normală, după care urmează apariția infiltrațiilor bilaterale, care pot fi prezente 3 săptămâni [31]; (5) tomografia computerizată a toracelui – vizualizează edemul alveolar, microhemoragiile și răspunsul inflamator, pot fi vizualizate și emboliile [32]; (6) la fel pot fi vizualizate dereglările ventilație – perfuzie, care în stadii inițiale este marită și pe parcurs se micșorează [33]; (7) electrocardiograma – de obicei este normală cu tahicardia sinusală nespecifică, în forma fulminantă poate apărea schimbările nespecifice ST-T și devierea spre dreapta; (8) ultrasonografia transesofagiană (USG) poate fi folosită în perioada intraoperatorie pentru a vizualiza eliberarea lipidelor (masele ecogene apărute în cordul drept, care coincid cu momentele de desaturare) din oase în timpul chirurgiei ortopedice. Sângele analizat din atrium drept a avut în componența sa picături de lipide (masele ecogene în timpul USG). Trecerea repetată a masele ecogene provoacă creșterea presiunii în a. pulmonară. În același timp vizualizarea lipidelor nu coincide neapărat cu apariția SEL; (9) lavajul bronhoalveolar permite depistarea picături de lipide în macrofage alveolare, care a fost descrisă la pacienții traumatizați. Nu poate fi considerată ca criteriu, din cauza că specificitatea și sensibilitatea nu sunt cunoscute exact [8, 9, 10, 11]; (10) CT cerebral poate să demonstreze un tablou normal sau hemoragii peteșiale, edem cerebral generalizat [34]; (11) rezonanța magnetică nucleară (RMN) poate fi folosită, dacă CT este normală, prin RMN putem diagnostica SEL în faza precoce [35]; (12) Doppler transcranial depistează microembolii în timpul intervențiilor chirurgicale și în timp de 4 zile după traumatism; (12) pulsoximetria a fost folosită prin 2 metode: intermitent (Moed a depistat hipoxemia la 35 % pacienți cu fracturi ale femurului, tibiei, bazinului) și continuu, care demonstrează perioadele de hipoxemie la practic la toți pacienții cu aceste traume [14]. În practica clinică pentru a concretiza diagnosticul de SEL pe larg sunt folosite criteriile Gurd din 1970 [1]. Criteriile au fost divizate în 2 grupe: criterii majore și minore. Diagnoza SEL a fost stabilită de Gurd prin combinarea unuia criteriu major și patru criterii minore și prezența globulelor de lipide în sânge. Criteriile a fost revizuite de câteva ori cu schimbarea combinațiilor și anume: 2 majore, 1 major și 3 minore, 2 majore și 2 minore, 1 major și 2 minore. Actualmente nu există o opinie unanim acceptată ce ține de combinarea diferitor criterii [3, 4, 5, 6, 45]. În același timp majoritatea autorilor consideră că prezența globulelor de lipide nu este obligatorie [3, 7]. Lipsa standartului de aur nu permite să evaluăm scorul sus numit.

Tratamentul și profilaxia: Tratamentul este suportiv, terapie specifică nu există. Au importanță mare prevenirea, diagnosticul precoce și terapia simptomatică adecvată. Terapia include ventilarea și oxigenarea adecvată, stabilitatea hemodinamicii, componentele sanguine la indicații, hidratare adecvată, profilaxia trombozelor venoase și hemoragii gastrointestinale cauzate de stress, nutriție enterală precoce. Menținerea volumului sîngelui circulant este importantă, din cauză că șocul poate exacerba LPA cauzată de SEL. Analgezia adecvată este

importantă pentru a limita răspunsul sistemului simpatomimetic [29]. Dextroza, dextranele, aspirina, alcoolul intravenos, heparina pot exacerba hemoragiă, dar nu a fost depistate beneficiile la utilizarea lor. Terapia respiratorie include: (1) Managementul inițial al hipoxiei, asociate cu SEL - reprezintă un flux mare de oxigen, ce permite inhalarea fluxului mare cu FeO₂ (50-80%); (2) CPAP (presiunea pozitivă constantă) și ventilația artificială noninvasivă poate ameliora PaO₂ fără flux major de O₂; (3) ventilația artificială pulmonară (VAP) și PEEP (presiunea pozitivă la sfîșitul expirului) [37]. Utilizarea pulsoximetriei în continuu la pacienții cu risc mare poate detecta desaturări și permite aplicarea precoce a complexului de tratament. Dobutamina, furosemid, morfina, noradrenalina, metaraminol, sodium bicarbonat pot fi utilizați ca terapie simptomatică. Heparina a fost propusă în tratamentul SEL, dar fiind stimulator al lipazei serice este potențial periculoasă în sensul apariției acizilor grași liberi, care au rol cheie în patogeneza SEL, în afară de asta crește rata hemoragiilor la pacienții cu traumatism [29]. Aplicarea N-acetilcisteina nivelează unele schimbări induse de EL [36]. Albumina este recomandată în special în caz de hipoproteinemie, din considerente că avînd afînitatea mare față de lichide albumina menține presiunea oncotică. În afară de aceasta are proprietatea de a fixa acizii grași. Influența acestor efecte pozitive asupra letalității și durata tratamentului nu au fost demonstrate în studii randomizate [39]. Profilaxia cu corticosteroizi rămîne discutabilă. Unele studii raportează micșorarea incidenței și severității a SEL la folosirea lor profilactică [40, 41]. În studiu dublu-orb randomizat, care a inclus 64 de pacienți cu fracturi oaselor lungi ale membrilor inferioari, pacienții au fost distribuiți în 2 grupe: grupa placebo și grupa metilprednizolon (7.5 mg pe kg) fiecare 6 ore, în total 12 doze. SEL a apărut la 9 din 41 placebo și la 0 din 21 tratate cu metilprednisolon ($p < 0,05$), fără apariția complicațiilor legate cu steroide [40]. În același timp efectele pozitive a steroizilor nu influențează letalitatea [42]. Unii autori recomanda folosirea steroizilor cu scopul profilactic numai la pacienții cu risc mare de apariție a SEL – fracturile femurului, bazinului, tibiei, în special fracturi închise, alții nu recomandă aplicarea lor pentru profilaxie sau tratament, din considerente că steroizii provoacă multe efecte adverse, ceea ce a fost demonstrat în unele studiile experimentale [20]. Totuși, Gupta recomandă steroide ca metodă de tratament. Mecanismul presupus – efect antiinflamator cu micșorarea edemului și hemoragiei perivasculară. Dozele recomandate pentru tratament variază de la 1-5 mg/kg de metilprednizolon la 8 ore pînă la 30 mg/kg la 4 ore [29]. Tratamentul chirurgical constă în imobilizarea adecvată și fixarea precoce a fracturilor și previne/micșorarea pătrunderii lipidelor în circulație cu reducerea incidenței SEL. Legarea venelor profunde și a ductului limfatic la animale experimentale a demonstrat unele rezultate pozitive [45]. Tactica chirurgicală micșorează incidența SEL față de tactica conservativă. O altă metodă de profilaxie chirurgicală – prevenirea creșterii presiunii intraosoase în timpul procedeele ortopedice cu micșorarea intravasării lipidelor sau alte particule din maduva osoasa. Studiul a 40 de pacienți a demonstrat că evitarea creșterii presiunii a micșorat (20% contra 85%) evenimentele embolice vizualizate prin USG transesofagiană la pacienții cărora canalul medular a fost drenat între trohanterul mare și mic [38].

Concluzii

În studiu nostru am revizuit datele despre incidența, mecanisme fiziopatologice, diagnosticul, profilaxia și tratamentul SEL. Datele obținute permit să optimizăm managementului pacienților cu EL și SEL și să cheltuim rațional resursele acordare.

Bibliografie

1. Max T., Emil H. Fat embolism syndrome: history, definition, epidemiology. *Injury, Int. J. Care Injured* (2006) 37S, S3—S7
2. Gurd AR (1970) Fat embolism: an aid to diagnosis. *J Bone Joint Surg Br*; 52(4):732-737
3. Aoki N, Soma K, Shindo M, et al (1998) Evaluation of potential fat emboli during placement of intramedullary nails after orthopedic fractures. *Chest*; 113(1):178-181.

4. ten Duis HJ, Nijsten MW, Klasen HJ, et al (1988) Fat embolism in patients with an isolated fracture of the femoral shaft. *J Trauma*; 28(3):383 390.
5. Bulger EM, Smith DG, Maier RV, et al (1997) Fat embolism syndrome. A 10-year review. *Arch Surg*; 132(4):435 439.
6. Wong MW, Tsui HF, Yung SH, et al (2004) Continuous pulse oximeter monitoring for inapparent hypoxemia after long bone fractures. *J Trauma*; 56(2):356 362.
7. Takahashi M, Suzuki R, Osakabe Y, et al (1999) Magnetic resonance imaging findings in cerebral fat embolism: correlation with clinical manifestations. *J Trauma*; 46(2):324 327.
8. Vedrinne JM, Guillaume C, Gagnieu MC, et al (1992) Bronchoalveolar lavage in trauma patients for diagnosis of fat embolism syndrome. *Chest*; 102(5):1323 1327.
9. Roger N, Xaubet A, Agusti C, et al (1995) Role of bronchoalveolar lavage in the diagnosis of fat embolism syndrome. *Eur Respir J*; 8(8):1275 1280.
10. Mimoz O, Edouard A, Beydon L, et al (1995) Contribution of bronchoalveolar lavage to the diagnosis of posttraumatic pulmonary fat embolism. *Intensive Care Med*; 21(12):973 980.
11. Stanley JD, Hanson RR, Hicklin GA, et al (1994) Specificity of bronchoalveolar lavage for the diagnosis of fat embolism syndrome. *Am Surg*; 60(7):537 541.
12. Georgopoulos D, Bouros D (2003) Fat embolism syndrome: clinical examination is still the referable diagnostic method. *Chest*; 123(4):982-983.
13. Allardyce DB, Meek RN, Woodruff B, et al (1974) Increasing our knowledge of the pathogenesis of fat embolism: a prospective study of 43 patients with fractured femoral shafts. *J Trauma*; 14(11):955 962.
14. Wong MW, Tsui HF, Yung SH, et al (2004) Continuous pulse oximeter monitoring for inapparent hypoxemia after long bone fractures. *J Trauma*; 56(2):356 362.
15. Riska EB, Myllynen P (1982) Fat embolism in patients with multiple injuries. *J Trauma*; 22(11):891 894.
16. Pell AC, Christie J, Keating JF, et al (1993) The detection of fat embolism by transoesophageal echocardiography during reamed intramedullary nailing. A study of 24 patients with femoral and tibial fractures. *J Bone Joint Surg Br*; 75(6):921 925.
17. Bone LB, Johnson KD, Weigelt J, et al (1989) Early versus delayed stabilization of femoral fractures. A prospective randomized study. *J Bone Joint Surg Am*; 71(3):336 340.
18. Fabian TC, Hoots AV, Stanford DS, et al (1990) Fat embolism syndrome: prospective evaluation in 92 fracture patients. *Crit Care Med*; 18(1):42 46.
19. Peltier LF, Collins JA, Evarts CM, et al (1974) A panel by correspondence. *Fat embolism. Arch Surg*; 109(1):12 16.
20. S Jain, M Mittal, A Kansal, Y Singh, PR Kolar, Renu S. *Fat Embolism Syndrome. JAPI. VOL. 56. APRIL 2008.*
21. MG Abbott. *Fat embolism syndrome : An in-depth review. Asian Journal of Critical Care 2005;1:19-24.*
22. Alastair C. Pell, David Hughes, James Christie, et al. *Brief report: Fulminant fat embolism syndrome caused by paradoxical embolism through a patent foramen ovale. N Engl J Med 1993;329:926-929.*
23. Watson AJ. *Genesis of fat emboli. J Clin Pathol[Suppl] 1970;4:132- 42.*
24. Hammerschmidt D, Weaver L, Hundsen L, et al. *Association of complement activation and elevated plasma C5a with ARDS. Lancet 1980;1:947-49.*
25. Soloway HB, Robinson EF. *The coagulation mechanism in experimental pulmonary fat embolism. J Trauma 1972;12:630-31.*
26. Carr J, Hansen S. *Fulminant fat embolism. Orthopedics 1990;13:258-61.*
27. P Glover, L.I.G Worthley. *Fat embolism. Critical care and Resuscitation 1999;1:275-84.*
28. King MB, Harmon KR. *Unusual forms of pulmonary embolism. Clin Chest Med 1994;15:561-80.*

29. Amandeep Gupta, Charles S. Reilly. Fat Embolism. *Cont Edu Anaesth Crit Care & Pain* 2007;7:148-51.
30. Kaplan RP, Grant JN, Kaufman AJ. Dermatologic features of the fat embolism syndrome. *Cutis* 1986;38:52-5.
31. Liljedahl SO, Westermark L. Aetiology and treatment of fat embolism. Reports of five cases. *Acta Anaesthesiol Scand* 1967;11:177-94.
32. Van den Brande FGJ, Hellemans S, De Schepper A, et al. Posttraumatic severe fat embolism syndrome with uncommon CT findings. *Anaesth Intensive Care* 2006;34:102-6.
33. Prys-Roberts C. Fat Embolism. *Anaesthesia* 2001;56:692-93.
34. Meeke RI, Fitzpatrick GJ, Phelan DM. Cerebral oedema and the fat embolism syndrome. *Intens Care Med* 1987;13:291-92.
35. Schonfeld SA, Ploysongsang Y, DiLisio R, et al. Fat embolism prophylaxis with corticosteroids. *Ann Intern Med* 1983;99:438-43.
36. Demeral David Liu, Shang-Jhy Kao, Hsing I Chen. *Crit Care Med* 2008; 36:565–71.
37. Wofe WG, De Vries WC. Oxygen toxicity. *Annu Rev Med* 1975;26:203-14.
38. Kim YH, Oh SW, Kim JS. Prevalence of fat embolism following bilateral simultaneous and unilateral total hip arthroplasty performed with or without cement: a prospective, randomized clinical study. *J Bone Joint Surg Am* 2002;84A:1372-9.
39. Arthur Gayton „Tratat de Fiziologie a omului”, Editura a 11-a, București: Editura Medicală Callisto, 2007.
40. Schonfeld SA, Ploysongsang Y, DiLisio R, et al. Fat embolism prophylaxis with corticosteroids. *Ann Intern Med* 1983;99:438-43.
41. Lindeque B, Schoeman H, Dommissie G, Boeyens MC, Vlok AL. Fat embolism and the fat embolism syndrome. *J Bone Joint Surg* 1987;69B:128-31.
42. Byrick RJ, Mullen JB, Wong PY, et al. Prostanoid production and pulmonary hypertension after fat embolism are not modified by methylprednisolone. *Can J Anaesth* 1991;38:660-67.
43. Johnson, MJ, Lucas, GL. Fat embolism syndrome. *Orthopedics* 1996;19:41.
44. Fulde GW, Harrison P. Fat embolism—a review. *Arch Emerg Med* 1991;8:233-9.
45. DR. ANSAR L., DR. ANILA B., DR. AURANGZEB. FAT EMBOLISM AND FAT EMBOLISM SYNDROME; MANAGEMENT TRENDS. *Professional Med J* Dec 2008; 15(4): 407-413. / PROF-1383
46. Dimitris Georgopoulos, Demosthenes Bouros Fat embolism syndrome: clinical examination is still the preferable diagnostic method – editorials *CHEST*, April, 2003; 123(4): 982-983.
47. Masood Jawaid, Muhammad Naseem, An update on Fat Embolism Syndrome (FES). *Pakistan journal of medical sciences*, March 2005.
48. Johnson MJ, Lucas GL. Fat Embolism Syndrome. *Orthopedics* 1996; 19:41-48; discussion 48-99.
49. B A Bivins, W C Madauss, W O Griffen. Fat embolism syndrome; a clinical study, *South Med J*. 1972 Aug; 65 (8); 937-40 5044425 (P.S.E.B).
50. J H Hemden. The syndrome of fat embolism. *South Med J* 1975 Dec. 68 (12) 1577-84 1202647 (P.S.E.B).
51. Elisabeth H., Torstein L., Olav R. Bone marrow fat in the circulation: clinical entities and pathophysiological mechanisms. *Injury, Int. J. Care Injured* (2006) 37S, S8—S18
52. Scriba J (1880) Untersuchungen uber die Fettemboli [Analyses of fat embolism]. *Deutsche Zeitschrift fur Chirurgie*;12:118 220.
53. Wenda K, Runkel M, Degreif J, et al (1993) Pathogenesis and clinical relevance of bone marrow embolism in medullary nailing—demonstrated by intraoperative echocardiography. *Injury*; 24 Suppl 3:S73 S81.

- 54.** Riseborough EJ, Herndon JH (1976) Alterations in pulmonary function, coagulation and fat metabolism in patients with fractures of the lower limbs. *Clin Orthop Relat Res*; (115):248-267.
- 55.** Peltier LF, Sevitt S (1970) Trauma workshop report: fat embolism. *J Trauma*; 10(11):1074-1077.
- 56.** Sevitt S (1977) The significance and pathology of fat embolism. *Ann Clin Res*; 9(3):173-180.
- 57.** Jacobovitz-Derks D, Derks CM (1979) Pulmonary neutral fat embolism in dogs. *Am J Pathol*; 95(1):29-42.
- 58.** Joachim H, Riede UN, Mittermayer C (1978) The weight of human lungs as a diagnostic criterium (distinction of normal lungs from shock lungs by histologic, morphometric and biochemical investigations). *Pathol Res Pract*; 162(1):24-40.
- 59.** Schult MFU, Schiedel F, Brug E, et al (2003) Pathophysiology of Fat Embolism after Intramedullary Reaming. *J Trauma*; 29(2):68-73.
- 60.** Winn R, Maunder R, Harlan J (1987) Lung lymph flow after bone marrow injection into goats was reduced by indomethacin. *J Appl Physiol*; 62(2):762-767.
- 61.** Van Besouw JP, Hinds CJ (1989) Fat embolism syndrome. *Br J Hosp Med*; 42(4):304-306, 308, 310-311.
- 62.** Peltier LF (1988) Fat embolism. A perspective. *Clin Orthop Relat Res*; (232):263-270.
- 63.** Baker PL, Pazell JA, Peltier LF (1971) Free fatty acids, catecholamines, and arterial hypoxia in patients with fat embolism. *J Trauma*; 11(12):1026-1030.
- 64.** Jacobovitz-Derks D, Derks CM (1979) Pulmonary neutral fat embolism in dogs. *Am J Pathol*; 95(1):29-42.
- 65.** Parker FB Jr, Wax SD, Kusajima K, et al (1974) Hemodynamic and pathological findings in experimental fat embolism. *Arch Surg*; 108(1):70-74.
- 66.** Yamamoto M (1985) Pathology of experimental pulmonary bone marrow embolism. I. Initial lesions of the rabbit lung after intravenous infusion of allogeneic bone marrow with special reference to its pathogenesis. *Acta Pathol Jpn*; 35(1):45-69.
- 67.** Botha AJ, Moore FA, Moore EE, et al (1995) Postinjury neutrophil priming and activation: an early vulnerable window. *Surgery*; 118(2):358-365.
- 68.** Colotta F, Re F, Polentarutti N, et al (1992) Modulation of granulocyte survival and programmed cell death by cytokines and bacterial products. *Blood*; 80(8):2012-2020.